



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Off enlegungsschrift**
⑩ **DE 197 05 138 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁶:
A 61 L 15/44

②1 Aktenzeichen: 197 05 138.3
②2 Anmeldetag: 11. 2. 97
④3 Offenlegungstag: 13. 8. 98

DE 197 05 138 A 1

⑦1 Anmelder:
LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH, 56567
Neuwied, DE

⑦4 Vertreter:
Flaccus, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw.,
50389 Wesseling

⑦2 Erfinder:
Horstmann, Michael, Dr., 56564 Neuwied, DE;
Müller, Walter, Dr., 56564 Neuwied, DE; Laux,
Wolfgang, 65582 Diez, DE

⑤6 Entgegenhaltungen:
DE 39 08 431 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 Dehnbares transdermales therapeutisches System

⑤7 Ein wirkstoffhaltiges transdermales therapeutisches System mit einer nicht klebrigen Rücksicht, einer wirkstoffhaltigen Reservoirschicht und einer der Haut zugewandten selbstklebenden Oberfläche, ggf. mit wiederablösbarer Schutzschicht, ist gekennzeichnet durch eine elastische bzw. plastisch dehbare diffusible Rücksicht mit einer als Durchlaßbarriere für Hilfs- und Wirkstoffe der Reservoirschicht wirksamen, durch Schichtwachstum gebildeten Metallschicht, insbesondere Metallbedampfungsschicht.

DE 197 05 138 A 1

Beschreibung

Die Erfindung bezieht sich auf ein wirkstoffhaltiges transdermales therapeutisches System mit einer nicht klebrigen Rückschicht, einer wirkstoffhaltigen Reservoirschicht und einer der Haut zugewandten selbstklebenden Oberfläche, gegebenenfalls mit wiederlösbarer Schutzschicht.

Bereits seit dem Mittelalter ist es bekannt, daß pharmazeutische Wirkstoffe durch die menschliche Haut hindurchwandern können und somit durch Auflegen oder Aufstreichen von Zubereitungen aus pharmazeutischen Wirkstoffen auf die Haut arzneiliche Wirkungen erreichbar sind. Diese Wirkungen sind nicht auf die Haut und das darunterliegende Gewebe beschränkt, sondern können sich bei entsprechend geeigneten Substanzen auf fernliegende Organe erstrecken, da die Wirkstoffe nach der Aufnahme über den Blutkreislauf verteilt werden.

Transdermale therapeutische Systeme (TTS), welche neben der angewandten Wirkstoffkonzentration auch die Applikationsfläche genau definieren, haben sich in der Vergangenheit als neue pharmazeutische Darreichungsformen etabliert, da sie die gewünschten Eigenschaften besonders anwendungsfreundlich bereitstellen.

Zwischen den möglichen Ausführungsformen von TTS gibt es einige grundsätzliche Gemeinsamkeiten:

1. Zum Schutz vor der unerwünschten Abgabe von Wirkstoff oder auch Hautfeuchtigkeit durch das transdermale therapeutische System nach außen, des weiteren auch zum Schutz vor dem Ankleben an Textilien, wird eine im wesentlichen undurchlässige, nichtklebende Rückschicht verwendet.
2. Da transdermale therapeutische Systeme auf der Haut haften sollen, wird die der Haut zugewandte Schicht, zuweilen auch nur ein Teil der Kontur, selbstklebend ausgerüstet.
3. Wegen der selbstklebenden Eigenschaften ist zur Lagerung vor Gebrauch eine wiederablösbare Schutzschicht aufgebracht.

Die Rückschicht besteht in der Regel aus pharmazeutisch üblichen Materialien wie Kunststoffolien; aber auch Papier, Vliesstoffe, Textilien und Metallfolien werden genannt.

Solche TTS sind trotz des gewonnenen Fortschrittes dennoch auch mit einigen Nachteilen behaftet. So bedeutet die flächenstabile wirkstoffundurchlässige Rückschicht eine Einschränkung des Tragekomforts beim Patienten: Durch die "Steifheit" bzw. mangelnde Dehnbarkeit der verwendeten Folien resultiert praktisch eine Limitierung auf Flächengrößen um 40 cm². Da nun jedoch die flächenbezogene Transportrate durch die Haut für die meisten pharmazeutischen Wirkstoffe sehr gering ist, wäre eine größere Systemfläche sehr wünschenswert, um auch für solche Wirkstoffe marktfähige TTS anbieten zu können.

Es gab bereits Versuche, den Tragekomfort durch Verwendung elastischer Materialien für die Rückschicht zu verbessern (z. B. US-PS 5 246 705), jedoch wurde dabei ausdrücklich auf die Undurchlässigkeit des Materials für den avisierten Arzneistoff geachtet.

Grundsätzlich sind leider alle elastischen und plastisch-dehnbaren, für die TTS-Rückschicht geeigneten Polymerrohstoffe für die meisten TTS-Wirkstoffe diffusibel, so daß damit hergestellte transdermale therapeutische Systeme generell das Problem potentieller Wirkstoffverluste (Verdampfung über die Außenfläche der Rückschicht) aufweisen, insbesondere, wenn sehr stark flüchtige Wirkstoffe eingesetzt werden.

Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung eines trans-

dermalen therapeutischen Systems mit elastischer bzw. plastisch dehnbarer Rückschicht, die eine gegenüber dem Stand der Technik verbesserte Stabilisierung des enthaltenen Wirkstoffs gegen Verdampfung aufweist.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß bei einem TTS der eingangs genannten Art gelöst, das gekennzeichnet ist durch eine elastische bzw. plastisch dehnbare diffusible Rückschicht mit einer als Durchlaßbarriere für Hilfs- und Wirkstoffe der Reservoirschicht wirksamen, durch Schichtwachstum gebildeten Metallschicht, insbesondere Metallbedampfungsschicht. Weitere Besonderheiten ergeben sich aus den Unteransprüchen und der Beschreibung.

Erfindungsgemäß umfaßt die elastische und mithin wirkstoffdurchlässige Rückschicht eine durch Schichtwachstum (Aufspalten, Abschneiden etc.) gebildete Metallschicht, insbesondere Zone aufgedampften Metalls, die als Barriere für Hilfs- und Wirkstoffe ausreicht, ohne das angestrebte Dehnungsverhalten der Rückschicht zu unterbinden.

Diese Eigenschaften werden insbesondere mit Schichtdicken der Metallschicht im Bereich von 50 bis 1500 Å, insbesondere von 100 bis 300 Å erreicht. Dabei spielt selbstverständlich die gewünschte Flächengröße des TTS eine gewisse Rolle. Besonders bevorzugt werden Aluminium-Aufdampfschichten, deren Herstellung an sich allgemein gut bekannt ist.

Bekannt ist auch im TTS-Bereich die Abscheidung von sehr dünnen (8 Å) Al-Schichten auf einem 25 µm LDPE-Film, der als Träger bzw. Rückschicht für eine arzneistoffhaltige Klebschicht mit pflanzenextrakt-Wirkstoffen dienen soll (JP 53 10560 A). Eine solche sehr dünne Abscheidung wäre jedoch für die erfindungsgemäß angestrebte Wirkung nicht ausreichend.

Ferner wird in der WO 91-11752 ein Estradiol-TTS beschrieben, für dessen Rückschicht eine Vielzahl von Materialien angegeben wird, die auch flexible Kunststoff-Filme mit Al-Bedampfung umfaßt. Diese Lehre führt jedoch keineswegs zu der Erkenntnis, daß durch die Einbeziehung einer als Barriere für Wirkstoffverluste stark flüchtiger Substanzen wirksamen, die Dehnbarkeit der Rückschicht in der Fläche gestaltenden Metallschicht, insbesondere Al-Schicht, in eine elastische Rückschicht besonders geeignete Transdermaltherapiessysteme erzielt werden können.

Erfindungsgemäß gelingt es tatsächlich und überraschend, die vorteilhafte Eigenschaft der größeren Nachgiebigkeit des transdermalen therapeutischen Systeme in der Fläche mit einer ausreichenden Stabilität auch bei problematischen Wirkstoffen zu verbinden, da die Metallschicht nicht nur Verluste durch Abdampfen verhindert, sondern gleichzeitig einen Schutz gegen schädliche Lichteinwirkung auf lichtempfindliche Wirkstoffe und Komponenten bietet.

Der Schutz vor Lichteinflüssen ist bei klassischen transdermalen Systemen, welche eine wirkstoffundurchlässige dehnungssteife Rückschicht aufweisen, durch eine außenseitig aufgebrachte lichtundurchlässige pigmenthaltige Lackierung möglich. Dieses Verfahren ist jedoch bei elastischen Folien nicht einsetzbar, da die mechanisch starren Lacksysteme bei Dehnung abplatzen oder zumindest rissig werden.

Bei der erfindungsgemäßen Metallisierung, insbesondere Aluminisierung der Rückschicht handelt es sich nicht um einen in sich geschlossenen, einheitlichen, folienartigen Metallverband, sondern es werden submikroskopische Kristallite in die Oberfläche eingefügt, welche Lichteinfall und Diffusion stark einschränken, aber eine genügende Nachgiebigkeit des Materials in der Fläche zulassen.

Damit erscheint die Erfindung auch nützlich für ein in der Zwischenzeit beschriebenes TTS, bei dem die Rückschicht diffusibel ist und mindestens ein Drittel der in der Zuberei-

tung enthaltenen Wirkstoffmenge enthält. Bei diesen Systemen (deutsche Patentanmeldung P 195 46 024.3) übernimmt die Rückschicht eine Doppelfunktion als Teil des Arzneimittelreservoirs und gleichzeitig als Element der mechanischen Festigkeit sowie zur Vermeidung von Verklebungen nach außen.

Bei der praktischen Realisierung wird die Aluminisierung vorteilhafterweise auf die der Haut zugewandte Seite der Rückschicht aufgebracht, um einen Abrieb durch Oberflächenabrasion am TTS zu vermeiden. Da insbesondere im Falle von Lichteinflüssen die in der äußersten Oberfläche der Rückschicht enthaltenen Wirkstoffanteile der Zersetzung durch Licht ausgesetzt sind, kann es weiterhin sinnvoll sein, die Rückschicht auf eine extrem dünne Polymerschicht zu begrenzen und zwischen der nunmehr sehr dünnen eigentlichen Rückschicht und den restlichen Elementen des transdermalen therapeutischen Systems eine weitere, die Zugfestigkeit verbessernde Zone (Stützschrift), einzubeziehen.

Die Erfindung ist grundsätzlich mit allen hautgängigen pharmazeutischen Wirkstoffen nutzbar. Besonders vorteilhaft ist selbstverständlich ihre Anwendung bei flüchtigen Wirkstoffen und Hilfsstoffen. Solche Stoffe sind zum Beispiel Nicotin oder Nitroglycerin als Beispiele für pharmazeutische Wirkstoffe. Ethanol, Propandiol und andere niedermolekulare Alkohole, Menthol, Eucalyptol, Limonen und viele andere Terpene, niedermolekulare Fettsäuren wie z. B. Caprinsäure, Dimethylsulfoxid seien exemplarisch für typische Zusatzstoffe in solchen Zubereitungen genannt, die mehr oder weniger stark durch die Rückschicht aus der Zubereitung herauswandern könnten.

Weiterhin ergeben sich besondere Vorteile bei Anwendung lichtempfindlicher Substanzen, die bei zahlreichen organisch-chemischen Wirkstoffgruppen auftreten, wie z. B. Phenothiazinen, bestimmten Peptiden, Dihydropyridinen (z. B. Nifedipin), Opioiden und zahlreichen anderen Wirkstoffgruppen.

Von der wirkstoffdurchlässigen und den Wirkstoff enthaltenden Rückschicht abgesehen, welche die Schutzschicht aus Metallbedampfung enthält, und einer gegebenenfalls vorhandenen Stützschrift, ist der weitere Aufbau des transdermalen therapeutischen Systems nicht kritisch für die Erzielung des erfindungsgemäßen Zweckes. Es können daher transdermale Systeme jeglicher Bauart eingesetzt werden, mag es sich um ein- oder mehrschichtige Matrixsysteme, Aufbauten mit eingebrachten wirkstoffhaltigen faserförmigen Zubereitungen, echte Reservoirsysteme mit flüssigem wirkstoffhaltigem Reservoir oder um Systeme anderer Bauart handeln.

Für die Rückschicht sind mehrere, insbesondere für pharmazeutische Produkte akzeptable Materialien grundsätzlich geeignet: Polyvinylalkohol, Styrol-Dien-Blockcopolymer, Polyurethane, Polyvinylchlorid, Polymethacrylate, um nur einige Beispiele zu nennen.

Es kann durchaus sinnvoll sein, zum Schutze und zur leichteren Applikation des transdermalen therapeutischen Systems auf die Haut eine dehävis ausgerüstete, haftende, nach Applikation wieder abnehmbare zusätzliche Stützschrift einzubringen, die nach Auflegen des Systems abgezogen werden kann.

Die Erfindung wird im folgenden durch Beispiele erläutert:

Beispiel 1

A) 10 g Styrol-Isopren-Styrol-Copolymer (Cariflex® TR 1107) werden in 20 g Benzin mit einem Siedebereich zwischen 80 und 100°C vollständig gelöst.

Die Masse wird in einer Spaltbreite von ca. 250 µm so auf eine dehävis ausgerüstete Polyesterfolie beschichtet, daß nach 4-stündiger Trocknung bei 35°C eine gleichmäßige Schicht mit einem Flächengewicht von 50 g/m² entsteht.

Nach 20-minütiger Nach Trocknung bei 80°C wird im Vakuum eine Aluminiumschicht von 80 mg/m² aufgebracht.

B) In einem getrennten Vorgang wird eine Lösung von 20 g hydriertem Kolophonium-glycerolesterharz (Staybelite Ester® 5 E) und 7 g Styrol-Isopren-Styrol-Copolymer (Cariflex® TR 1107) und 1 g dünnflüssigen Paraffins in 20 g Ethylacetat mit einem Siedebereich zwischen 80 und 100°C angefertigt, in die 0,5 g Nifedipin eingetragen werden, die sich bei Raumtemperatur vollständig auflösen. Die Masse wird in einer Spaltbreite von ca. 150 µm so auf eine dehävis ausgerüstete Polyesterfolie beschichtet, daß nach halbstündiger Trocknung bei 35°C und 15-minütiger Nach Trocknung bei 60°C eine gleichmäßige Schicht mit einem Flächengewicht von 35 g/m² entsteht.

Die so hergestellten Schichten aus Phase A und Phase B werden durch Kaschieren aufeinandergebracht und haften spontan zu einem manuell nicht lösbaren Verbund. Die dehävis ausgerüstete Polyesterfolie aus Phase B und die Klebschicht sowie die Rückschicht werden in dem Fachmann bekannter Weise in einer der geometrischen Form der Zubereitung entsprechenden Kontur gestanzt und die außenliegenden Reste entfernt.

Die Arzneiform wird einzeln in Siegelbeutel verpackt. Der Anwender entnimmt das Arzneimittel aus der Verpackung, entfernt die Schutzschicht (Release Liner) für die Klebschicht, klebt die Arzneiform auf eine geeignete Hautstelle und entfernt zuletzt die Stützschrift (dehävis ausgerüstete Polyesterfolie).

Patentansprüche:

1. Wirkstoffhaltiges transdermales therapeutisches System mit einer nicht klebrigen Rückschicht, einer wirkstoffhaltigen Reservoirschicht und einer der Haut zugewandten selbstklebenden Oberfläche, ggf. mit wiederablösbarer Schutzschicht, **gekennzeichnet durch** eine elastische bzw. plastisch dehnbare diffusible Rückschicht mit einer als Durchlaßbarriere für Hilfs- und Wirkstoffe der Reservoirschicht wirksamen, durch Schichtwachstum gebildeten Metallschicht, insbesondere Metallbedampfungsschicht.
2. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch eine Dicke der Metallschicht von 50–1500 Å, insbesondere von 100–300 Å.
3. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1 oder 2, gekennzeichnet durch eine Aluminiumschicht als Metallschicht.
4. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Metallschicht auf der hautzugewandten Seite der Rückschicht vorgesehen ist.
5. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch eine Gesamtdicke ("Applikationsdicke" ohne Schutzschicht) von 50–250 µm, insbesondere um 100 µm.
6. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die metallisierte Rückschicht auf der haut zugewandten Seite mit einer Stützschrift versehen ist.

- Leerseite -

Extendible transdermal therapeutic system

Patent Number: ☐ US6277400
Publication date: 2001-08-21
Inventor(s): HORSTMANN MICHAEL (DE); LAUX WOLFGANG (DE); MUELLER WALTER (DE)
Applicant(s): LOHMANN THERAPIE SYSTEMS (US)
Requested Patent: ☐ DE19705138
Application Number: US19990367341 19991001
Priority Number(s): DE19971005138 19970211; WO1998EP00496 19980130
IPC Classification: A61F13/02; A61F13/00; A61L15/16
EC Classification: A61K9/70E, A61L15/18
Equivalents: AU6617798, AU725245, ☐ EP0967972 (WO9834600), JP2001512428T, NO993855, ☐ WO9834600

Abstract

An active ingredient-containing transdermal therapeutic system with a nonadhesive backing layer, with an active ingredient-containing reservoir layer and with a self-adhesive surface facing the skin, where appropriate with redetachable protecting layer, is characterized by an elastic or plastically extensible diffusible backing layer with a metal layer which acts as permeability barrier for auxiliaries and active ingredients in the reservoir layer and is formed by film growth, in particular a metallization layer

Data supplied from the esp@cenet database - I2

